



**TERAPIA ANTICOAGULANTE.
NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES Y
SU EFICACIA EN LA PRACTICA CLINICA.**



Ana Romero Gómez
Curso 2016/2017

Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia
Dpto de Farmacología y
Farmacoterapia



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo fin de grado

Grado en Farmacia

**TERAPIA ANTICOAGULANTE
NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES Y
SU EFICACIA EN LA PRÁCTICA CLINICA**

Ana Romero Gómez

Departamento de Farmacología y
Farmacoterapia

Tutora: Rocío de la Puerta Vázquez

Revisión bibliográfica

Sevilla a 14 de Junio de 2017

ABREVIATURAS

- ACV → Accidente cerebrovascular
- AINE → Antiinflamatorio no esteroideo
- AT-III → Antitrombina III
- CRNM → mayor clínicamente no relevante
- EAS → Embolismo arterial sistémico
- EP → Embolia pulmonar
- ES → Embolia sistémica
- FA → Fibrilación auricular
- FANV → Fibrilación auricular no valvular
- HBPM → Heparinas de bajo peso molecular
- HNF → Heparinas no fraccionadas
- HTA → Hipertensión arterial
- IC → Insuficiencia arterial
- INR → Razón normalizada internacional
- IR → Insuficiencia renal
- NOACs → Nuevos anticoagulantes orales
- PT → protrombina
- SCA → Síndrome coronario agudo
- TEV → Tromboembolismo venoso
- TP → Tromboplastina
- TTPA → Tiempo de tromboplastina parcial activada
- TVP → trombosis venosa profunda

RESUMEN

Los anticoagulantes son fármacos utilizados en el tratamiento de patologías relacionadas con la formación de coágulos. Pueden clasificarse atendiendo a la forma de administración e incluyen, los anticoagulantes parenterales que son las llamadas heparinas y "los anticoagulantes orales clásicos" que son la warfarina y el acenocumarol.

En los últimos años se ha investigado otros tipos de anticoagulantes orales que tuviesen una diana terapéutica diferente a los dos fármacos citados anteriormente ya que estos presentan reacciones adversas graves como hemorragias y la necesidad de un control exhaustivo y riguroso del grado de coagulación.

A estos nuevos tipos de anticoagulantes orales se les ha asignado la abreviatura NOACs y son dabigatrán, rivaroxabán, edoxabán y apixabán. El primero de ellos inhibe selectivamente al factor Xa y los otros tres fármacos inhiben la trombina (factor IIa).

Los estudios clínicos que hemos seleccionado para realizar este trabajo, comparan los efectos y la seguridad de la administración de un anticoagulante clásico; como la heparina o la warfarina o una combinación de estas; con la administración de los inhibidores directos de factores de coagulación, NOACs. Todos los pacientes que se seleccionaron para estos estudios presentaban un problema de coagulación como trombosis venosa profunda (TVP) o embolismo pulmonar (EP) o fueron sometidos a una intervención de artroplastia de rodilla o de cadera.

Estos ensayos clínicos han sido revisados en distintas bases de datos como PubMed, ScienceDirect, Medline Plus, Fistera y Fama.

De la revisión realizada podemos destacar que dabigatrán; el primero del grupo de los NOACs; es el que presenta menor grado de eficacia y peor perfil de seguridad, mientras que los NOACs más nuevos; edoxabán y apixabán; muestran mayor grado de eficacia y seguridad en comparación a los tratamientos clásicos.

Palabras claves: anticoagulantes orales, NOACs, eficacia, seguridad, hemorragias.

INDICE

I.	INTRODUCCION	3
I.1.	Fisiopatología de la coagulación	3
I.2.	Terapia antitrombótica	6
I.3.	Anticoagulantes.....	7
I.3.1.	Heparinas	9
I.3.2.	Anticoagulantes orales.....	10
A.	Anticoagulantes clásicos	10
B.	Nuevos anticoagulantes orales	11
B.1.	Dabigatrán.....	12
B.2.	Rivaroxabán	13
B.3.	Apixabán	14
B.4.	Edoxabán.....	15
II.	JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	16
III.	METODOLOGIA	16
IV.	RESULTADOS Y DISCUSION.....	17
IV.1.	Ensayos clínicos de Dabigatrán	17
IV.2.	Ensayos clínicos de Rivaroxabán	18
IV.3.	Ensayos clínicos de Apixabán	21
IV.4.	Ensayos clínicos de Edoxabán	24
V.	CONCLUSIONES.....	26
VI.	BIBLIOGRAFIA	27

I. INTRODUCCION

I.1. Fisiopatología de la coagulación

La hemostasia permite la circulación libre de la sangre por los vasos sanguíneos, de tal manera que cuando existe una agresión de la pared vascular como una herida, estasis o presión sobre los vasos, se pone en marcha el proceso de la hemostasia dando lugar a la activación de una serie de mecanismos que tienden a mantener la sangre dentro del árbol circulatorio.

La **hemostasia primaria** se produce a los pocos segundos y se da por una agresión en la pared vascular dándose la contracción por mecanismos neurohumorales y las moléculas de colágeno subendotelial interactúan con glucoproteínas de la membrana plaquetaria dándose la adhesión plaquetaria. Tanto las glucoproteínas activadas de la membrana como las sustancias de otras plaquetas y de la coagulación plasmática van a constituir el inicio de las vías de activación intraplaquetaria como muestra la Figura 1.

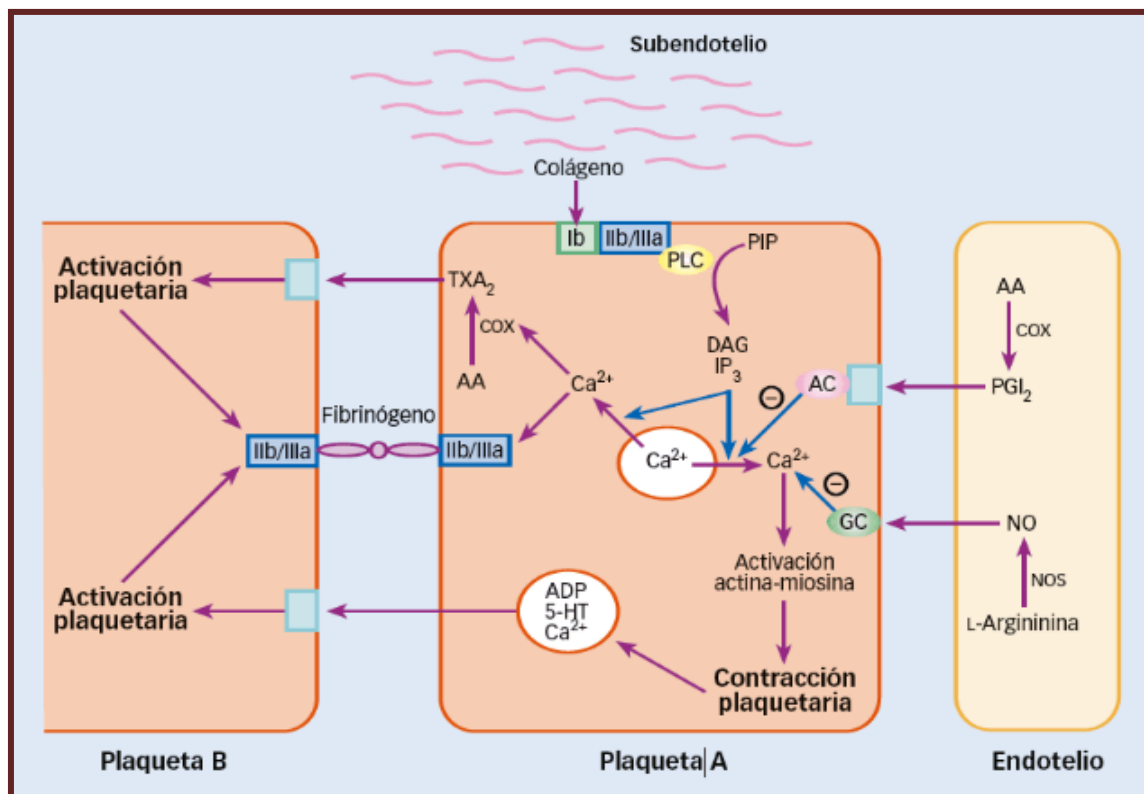


Figura 1. Esquema básico de la activación plaquetaria.

(De la Cruz JP y González-Correa JA, 2008)

Posteriormente se da la **hemostasia secundaria** que consiste en la activación de la cascada de la coagulación, como se muestra en la Figura 2. Esta es una cascada de fenómenos en los cuales las proteasas inactivas se transforman sucesivamente en sus formas activas por medio de proteasas que a su vez se han activado previamente. El punto clave de la formación de un coágulo plasmático es la formación de la fibrina a partir del fibrinógeno con la ayuda de la trombina; la trombina se forma a partir de calcio y fosfolípidos.

Dentro de la cascada de coagulación se encuentran dos tipos de vía donde actúan los siguientes factores de coagulación (De la Cruz JP y González-Correa JA, 2008):

- Vía extrínseca: factor tisular y factor VII
- Vía intrínseca: factor XII, XI, VIII y V.

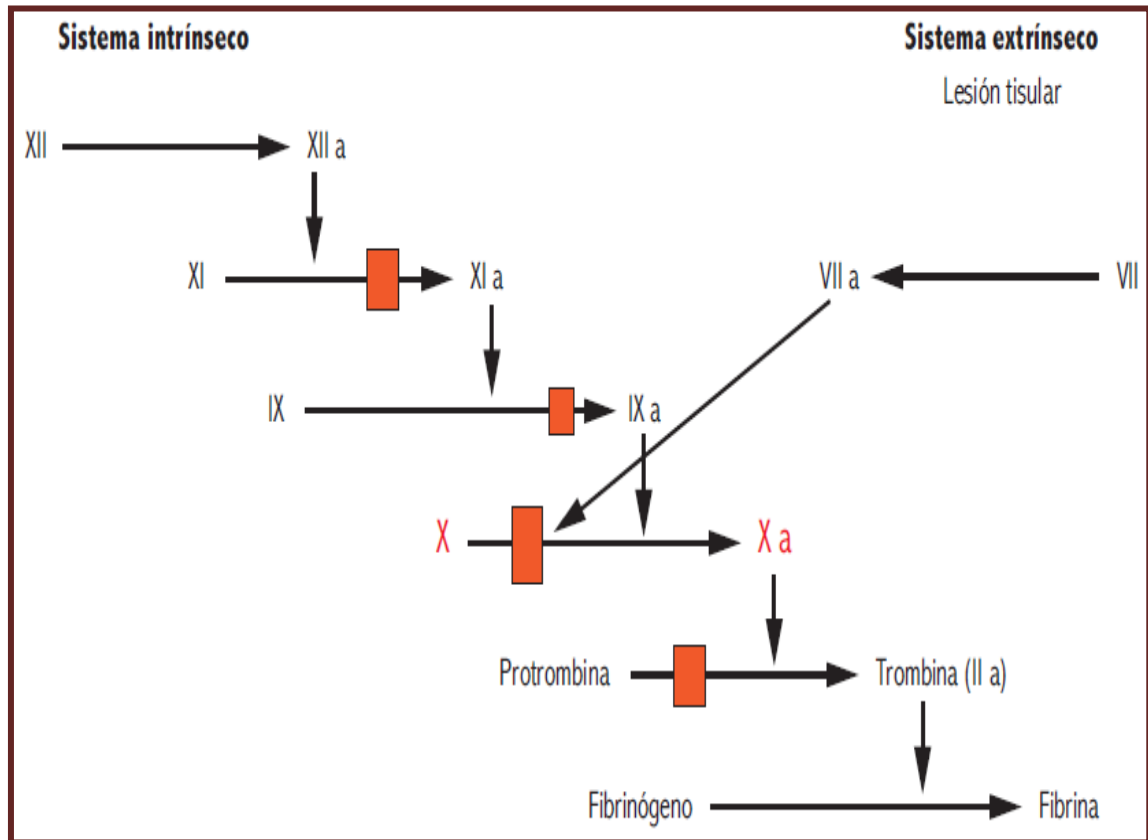


Figura 2. Cascada de coagulación. (Polo y Rodilla, 2011)

A través de este modelo se puede explicar las pruebas clínicas de coagulación que más se emplean que son, el tiempo de protrombina que corresponde con la vía extrínseca y el TTPA que corresponde con la vía intrínseca. (Real Academia Nacional de Farmacia Colegio Oficial del Colegio de farmacéuticos de Madrid, 2011)

En las personas sanas existe un equilibrio entre el sistema de coagulación y el sistema fibrinolítico. Si hay un déficit de los factores de coagulación o si el sistema fibrinolítico es mayor al de coagulación se daría una hemorragia y al contrario una trombosis. (Comité de Formación Continuada y Asociación Española de Biopatología Médica, 2011)

El **trombo o coágulo** es toda masa sólida o semisólida que se encuentra en el interior del sistema vascular (arterial, venosos o microcirculación-microtrombo-). (Real Academia Nacional de Farmacia Colegio Oficial del Colegio de farmacéuticos de Madrid, 2011)

La formación del coágulo se puede dar a causa de tres circunstancias genéricas denominada triada de Virchow (De la Cruz JP y González-Correa JA, 2008):

- Alteraciones de la pared vascular como disfunción endotelial, placas de ateromas etcétera. La zona arterial es; frecuentemente; la más afectada dando lugar fundamentalmente a la isquemia del tejido irrigado como angina de pecho o infarto agudo de miocardio, accidente isquémico etcétera.
- Estasis, es decir, dificultad en la reología de la sangre. La zona venosa es con mayor frecuencia la más afectada dándose trombos de escasa fijación a la pared venosa y la principal consecuencia es el movimiento de este trombo a otros territorios como el árbol venoso pulmonar.
- Discrasia sanguínea es la alteración cualitativa y/o cuantitativa de los factores de coagulación y/o fibrinólisis. La zona afectada es la misma que en la estasis.

A partir de la fisiopatología y la evolución de estos procesos descritos, el **planteamiento terapéutico** puede constar de 3 puntos fundamentales que a continuación se verán.

1. Control de los factores de riesgo; que se pueden ver en la Figura 3 que favorecen la aparición del fenómeno trombótico.
2. Abordaje terapéutico. Se centra en la disolución del trombo establecido a través de cirugía o con fármacos que favorecen la destrucción química de la fibrina (fibrinólisis).
3. Prevención de nuevos casos que puedan darse de accidentes trombóticos distinguiéndose si es una trombosis arterial o venosa. La trombosis arterial tiene como objetivo la inhibición de la agregación y activación plaquetaria en cambio la trombosis venosa tiene como objetivo la inhibición de la formación de trombina y fibrina.

FACTORES DE RIESGO	
Hereditarios	Adquiridos
Síndrome de las Plaquetas pegajosas	Edad > 45 años
Deficiencia de Antitrombina	Obesidad
Deficiencia de Proteína C	Cáncer
Deficiencia de Proteína S	Insuficiencia Cardíaca
Resistencia a la Proteína activada	Inmovilización Prolongada.
Deficiencia de Plasminógeno	Viajes prolongados (trombosis del viajero)
Deficiencia del Cofactor II de la Heparina	Cirugía
Deficiencia del Factor XII	Embarazo y Puerperio
Hiperhomocistinemia.	Empleo de Estrógenos
Mutación del alelo A 20210 del gen de la protrombina.	Traumatismos en Miembros Pécicos.
Elevación de la Glucoproteína Rica en Histidina (GRH)	Aterosclerosis
	Anticoagulante Lúpico y Síndrome de Anticuerpos
	Antifosfolípidos.
	Elevación de los factores de coagulación: VII:C, VIII:C, II:C, fibrinógeno y FvW.

Figura 3. Factores de riesgo predisponente al desarrollo de trombosis. (Martínez-Murillo C y Quintana-González S, 2005)

Todo proceso de trombosis tiene su origen en la alteración o rotura del endotelio vascular con salida, por una parte, del factor tisular, que inicia el proceso de la coagulación y por otro del colágeno y del factor de Von Willebrand, que inicia la adhesión y la activación de las plaquetas. (De la Cruz JP y González-Correa JA, 2008)

1.2. Terapia antitrombótica

Los fenómenos tromboembólicos pueden ser arteriales o venosos. Dependiendo del fenómeno patológico subyacente a la trombosis en los diferentes lechos vasculares, cambiará el tipo de agente terapéutico seleccionado como vemos en la Figura 4:

- Los fármacos que inhiben la agregación y activación plaquetaria son utilizados de manera principal en las arteriopatías.
- Los que inhiben la generación de trombina y de fibrina participan de modo decisivo en el tratamiento de venopatías. (Real Academia Nacional de Farmacia Colegio Oficial del Colegio de farmacéuticos de Madrid, 2011)

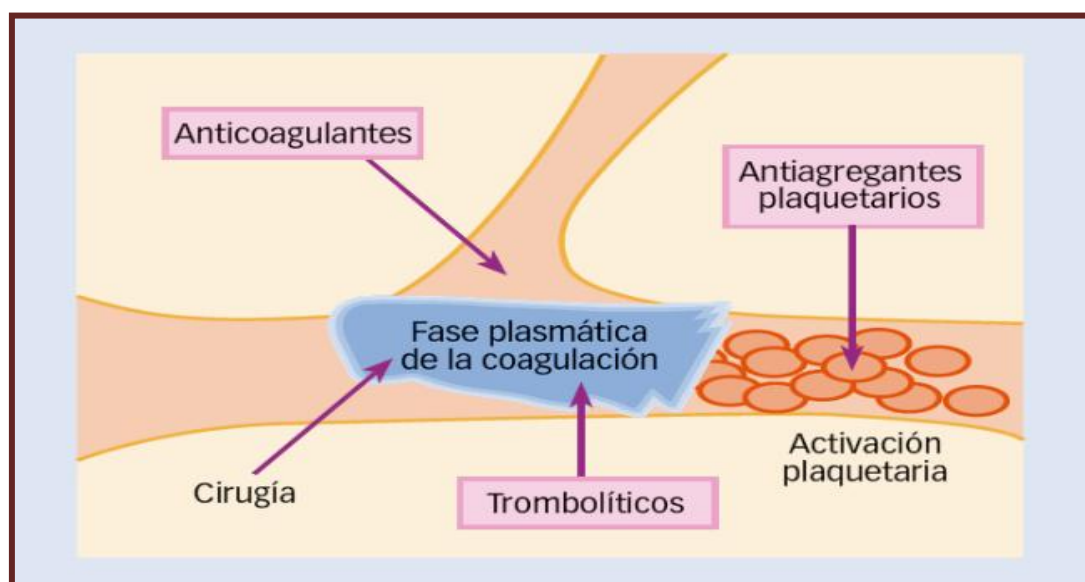


Figura 4. Lugar de acción de los fármacos antitrombóticos.
(De la Cruz JP y González-Correa JA, 2008)

La medicación antitrombótica puede emplearse para evitar que la trombosis se produzca ante determinadas situaciones de riesgo; profilaxis primaria; evitar que se produzcan recidivas tras un primer episodio trombótico; profilaxis secundaria; o para destruir el trombo ya formado; fines terapéuticos. (De la Cruz JP y González-Correa JA, 2008).

Los antitrombóticos pueden clasificarse en anticagulanteres (orales y parenterales), antiagregantes plaquetarios y trombolíticos como se muestra en la tabla 1.

Anticoagulantes (orales y parenterales)	Antiagregantes plaquetarios	Trombolíticos
Antagonistas de la vitamina K <ul style="list-style-type: none"> Acenocumarol Warfarina. Inhibidores indirectos del factor Xa <ul style="list-style-type: none"> Heparina no fraccionada. Heparina de bajo peso molecular Inhibidores selectivos del factor Xa <ul style="list-style-type: none"> Fondaparinux Inhibidores directos de la trombina <ul style="list-style-type: none"> Argatrobán Bivalirudina Dabigatrán Inhibidores directos del Factor Xa <ul style="list-style-type: none"> Apixabán Rivaroxabán Edoxabán Moduladores de la vía Proteína C <ul style="list-style-type: none"> Proteína C humana 	Bloqueantes del receptor GP IIb/IIIa <ul style="list-style-type: none"> Abciximab. Eptifibatida. Tirofibán. Fármacos que actúan sobre mediadores de la agregación plaquetaria <ul style="list-style-type: none"> Inhiben la producción de tromboxanos:Ácido acetilsalicílico, triflusal Bloquean la acción de ADP: Cilostazol, dipiridamol, clopidogrel, prasugrel, ticlopidina, ticagrelor. Análogos de inhibidores naturales de la agregación: Epoprostenol (prostaciclina), iloprost 	Agentes inespecíficos o fibrinolíticos <ul style="list-style-type: none"> Estreptoquinasa, uroquinasa. Agentes específicos o trombolíticos <ul style="list-style-type: none"> Alteplasa, reteplasa.

Tabla 1. Clasificación de los antitrombóticos. (Catálogo de medicamentos 2016)

I.3. Anticoagulantes

Los anticoagulantes son un grupo de sustancias con una naturaleza química distinta pero que su efecto biológico lo relacionan entre sí. Se podrían dividir atendiendo al tipo de acción que van a realizar como se ve en la Figura 5. (Trejo C, 2004).

- Anticoagulantes de acción directa, capaces de producir la inhibición de algún punto de la cascada de coagulación; en el inicio propagación o final de la cascada; y por tanto la inhibición de esta. Por ejemplo dabigatrán.
- Anticoagulantes de acción indirecta que interaccionan con otras proteínas o vías metabólicas que dará lugar a un cambio en la cascada de coagulación. Por ejemplo acenocumarol.

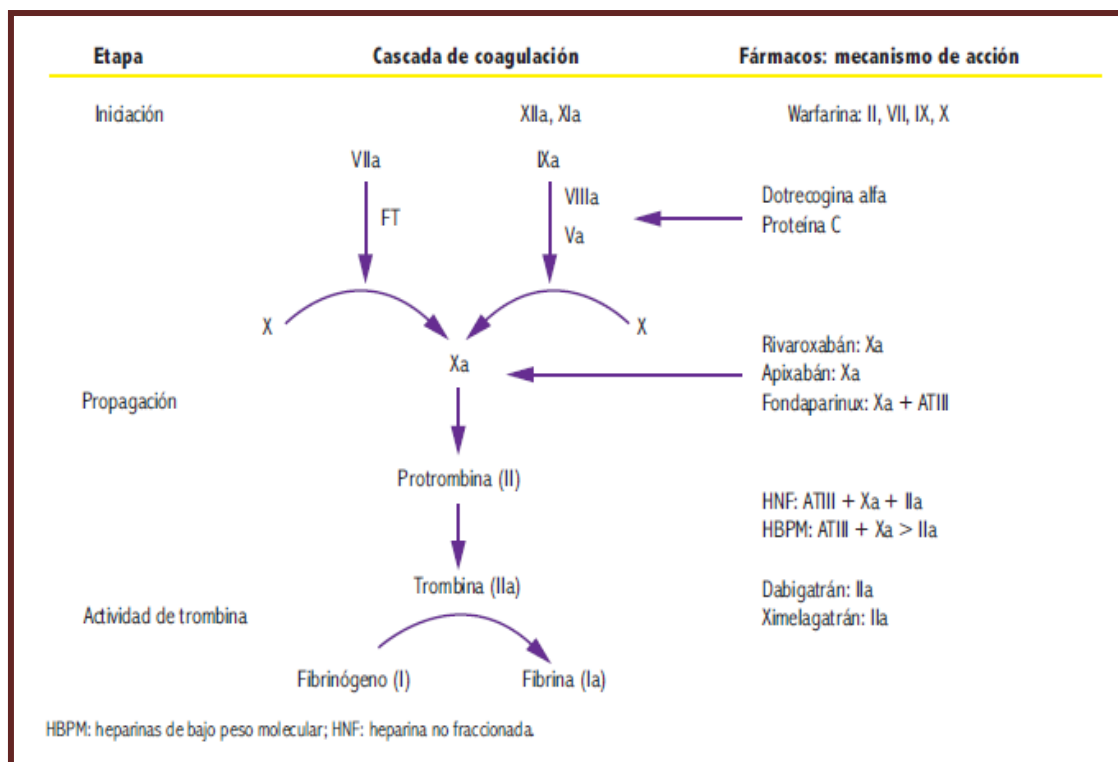


Figura 5. Diana terapéutica de algunos anticoagulantes. (Polo y Rodilla, 2011)

Los anticoagulantes pueden administrarse por:

- Vía parenteral si se quiere que la acción se produzca de forma rápida. Encontramos heparinas clásicas, heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y fondaparinux.
- Vía oral donde el efecto es más lento y se usarán más en tratamientos de mantenimiento. Encontramos los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol y warfarina), inhibidores de del factor IIa (dabigatrán) y los inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán).

Se puede considerar un anticoagulante ideal aquel que cumple estas características (Real Academia Nacional de Farmacia Colegio Oficial del Colegio de farmacéuticos de Madrid, 2011):

- Bajo coste y eficiencia.
- Efecto reversible inmediato, que tenga un antídoto.
- Amplia ventana terapéutica.
- Efecto rápido, escasa interacción con la comida u otros fármacos.
- No necesita una monitorización rutinaria.
- Bajo porcentaje de eventos hemorrágicos.
- Farmacocinética y farmacodinámica predecibles.
- Administración oral, una vez al día.
- Efectividad y eficacia en la reducción de episodios trombóticos.

I.3.1. Heparinas

Las heparinas son polisacáridos sulfatados que se obtienen de pulmón de bovino o de mucosa intestinal de cerdo. Son mezclas de cadenas de diferentes longitudes y la potencia anticoagulante depende del origen animal.

La acción anticoagulante se basa en la activación de la AT-III al unirse con el factor Xa como se ve en la Figura 6. La heparina se une a la AT III (para lo que necesita una secuencia específica de 5 monosacáridos) y produce un cambio estructural que aumenta la capacidad de la AT III para inactivar factores de coagulación, especialmente la trombina (factor IIa) y el factor Xa. El mecanismo descrito basta para la inactivación del factor Xa. (Trejo C, 2004)

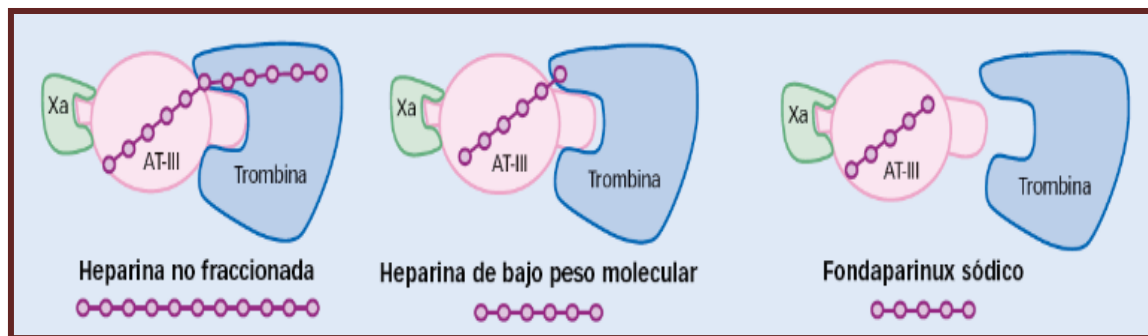


Figura 6. Unión de la trombina con el factor Xa a la AT-III de las diferentes heparinas.

(De la Cruz JP y González-Correa JA, 2008)

Para inactivar la trombina se necesitará de la formación de un complejo triple trombina-antitrombina-heparina (Figura 5), en donde la heparina es, además de activador, el elemento de unión. Para ello es necesario que la cadena de heparina tenga un mínimo de 18 monosacáridos, de los cuales cinco deben ser la secuencia específica de activación mencionada más arriba.

Las heparinas podemos clasificarlas de la siguiente forma: (De la Cruz JP y González-Correa JA, 2008)

1. HNF o clásicas: tienen un peso molecular de alrededor de 16000 Daltons.
2. HBPM: con un peso de 3600-6500 Daltons. Se diferencian por el método químico de fraccionamiento de la molécula dando lugar a un peso molecular y porcentaje de riqueza distinto. Las más comunes son: dalteparina, nadroparina, tedelparina, logiparina, enoxaparina, tinzaparina y bemiparina.
3. Pentasacáridos: compuestos sintéticos que se forman por la mínima fracción de HNF. Encontramos en este grupo fondaparinux.

I.3.2. Anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales han experimentado un progreso mayor en los últimos años donde están apareciendo nuevos fármacos y otros que aún siguen en fases de estudio, esto se ve en la Figura 7.

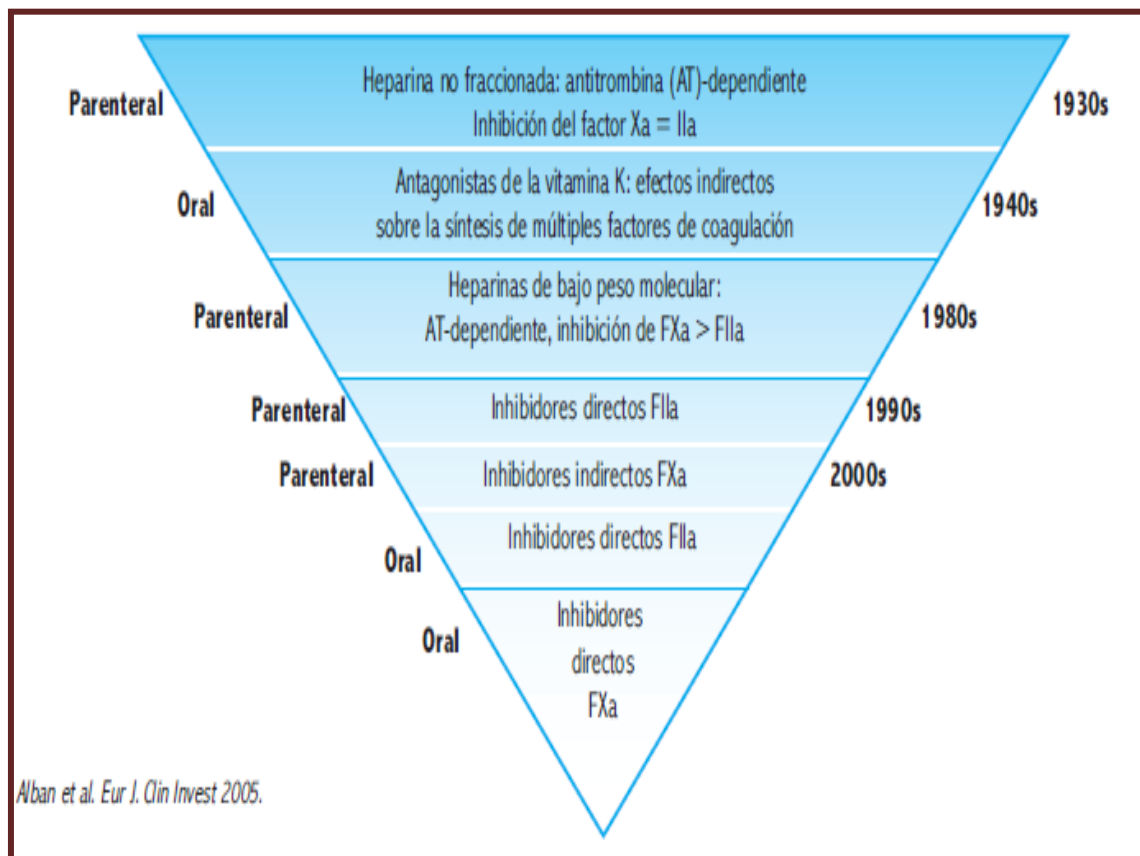


Figura 7. Historia de descubrimientos de anticoagulantes. (Polo y Rodilla, 2011)

A. Anticoagulantes clásicos

Los anticoagulantes que se toman habitualmente son los antagonistas de la vitamina K que pertenecen al grupo de las cumarinas que son acenocumarol y warfarina. Estos tipos de anticoagulantes impiden la transformación en el hígado de vitamina K inactiva (epóxido) en vitamina K activa (hidroquinona), cofactor necesario para el paso de ácido carboxiglutámico a ácido gammacarboxiglutámico, que es esencial para la activación de algunos factores de la coagulación como son II, VII, IX y X además de proteínas anticoagulantes C y S. Concretamente inhiben las enzimas epóxido-reductasa y vitamina K-reductasa, esto se muestra en la Figura 8.

Son dos medicamentos parecidos en farmacocinética y que desarrollan su acción máxima en 1-2 días y se mantiene la acción tras la suspensión dos días en el caso de acenocumarol y de 2 a 5 días en el caso de la warfarina.

Este tipo de fármacos deben de tener un control preciso del INR e ir corrigiendo la dosis que se administre.

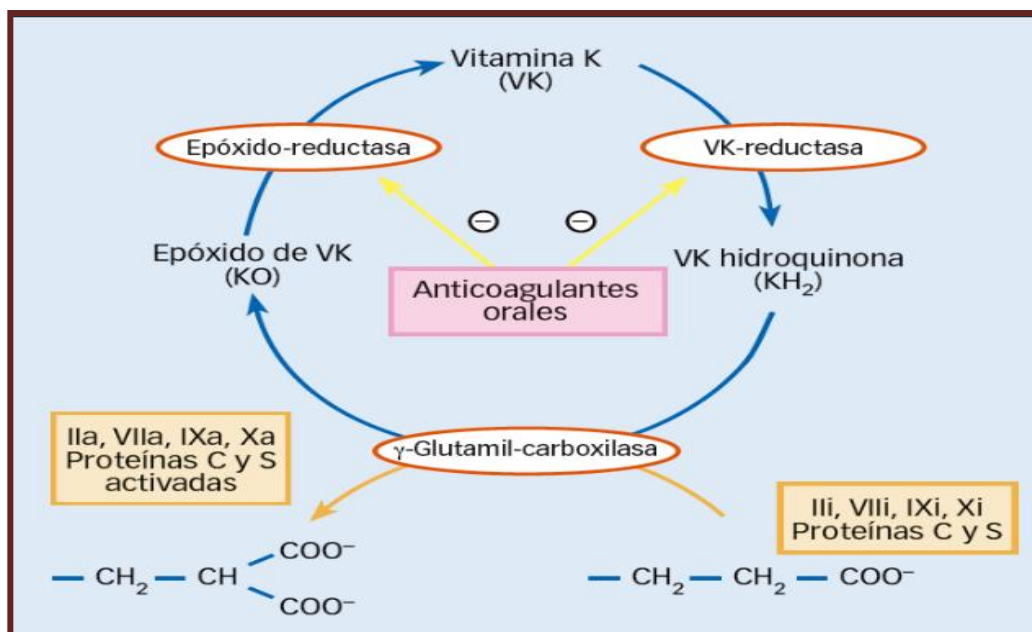


Figura 8. Mecanismo de acción de la vitamina K (VK) y su inhibición por anticoagulantes orales. (De la Cruz JP y González-Correa JA, 2008)

B. Nuevos anticoagulantes orales

Los NOACs (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) se utilizan para la prevención y/o tratamiento de las trombosis venosas profundas (TVP), la embolia de pulmón (EP), la prevención del accidente cerebrovascular isquémico o el embolismo arterial sistémico en pacientes con fibrilación auricular o acompañando a la terapéutica con antiagregantes plaquetarios en algunas patologías cardíacas. Dentro de este grupo podemos distinguir los inhibidores selectivos del factor Xa e inhibidores de la trombina (factor IIa) formada en el proceso de coagulación que van a tener características diferentes como se muestra en la Tabla 2.

Un inconveniente que afecta a este tipo de anticoagulantes orales es el costo en comparación con otros anticoagulantes utilizados habitualmente como la warfarina ya que son mucho más caros los NOACs. Sin embargo, puede que los NOACs pueden ser una opción rentable en algunos casos ya que son de mejor calidad, reducen la duración de hospitalización y reducen los eventos de sangrado mayor.

Características	Warfarina	Nuevos ACO
Inicio de acción	Lento	Rápido
Dosis	Variable	Fijo
Interacción alimento	Sí	No
Interacción fármacos	Muchas	Pocas
Monitorización	Sí	No
Vida media	Larga	Corta

Tabla 2. Comparación warfarina vs nuevos ACO. (Polo y Rodilla, 2011)

Cuando se administre cualquiera de estos anticoagulantes orales se deberá de suspender cualquier otro tipo de tratamiento que actúe en la regulación de la hemostasia como heparinas, warfarina o acenocumarol. Deberá tenerse precaución en el tratamiento concomitante con AINEs, ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la agregación plaquetaria

B.1. Dabigatrán

El dabigatrán etexilato es un profármaco que se transforma por las esterasas en dabigatrán en el plasma y en el hígado con la estructura química que se muestra en la Figura 9. Es un inhibidor directo, específico, competitivo y reversible de la trombina que se forma a partir de la TP en presencia de Ca^{++} y permitirá la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación antes descrita además de que inhibe la trombina libre, la unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por la misma trombina. En realidad ximelagatrán fue el primer fármaco de este grupo pero tuvo que ser retirado por el fabricante debido a su toxicidad hepática. El dabigatrán prolonga el TTPA y tiene un efecto mínimo en el tiempo de protrombina. Prolonga el tiempo de trombina de una manera dependiente de la dosis.

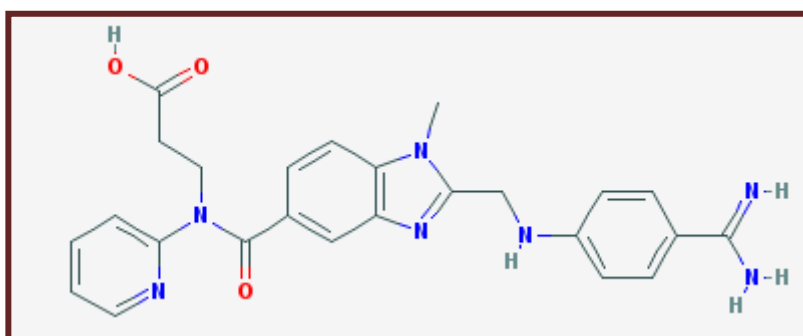


Figura 9. Estructura química de dabigatrán. (PubChem Compound Database)

La biodisponibilidad vía oral es baja siendo del 6,5%. El pico plasmático se consigue de 0,5 a 2 horas. El 80% se elimina vía renal sin metabolizar.

En España está autorizado en la prevención primaria de episodios de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugías de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla; se está estudiando y puede aprobarse en un futuro en la prevención del ictus en la FA y en la prevención secundaria de episodios cardíacos en pacientes con síndrome coronario agudo.

Debe iniciarse siempre que el paciente no esté sangrando, después de 1 hora de la intervención quirúrgica y antes de las 4 horas de la postintervención. La dosis inicial es de 110 mg y a partir de 48 horas la dosis cambia a 220 mg una vez al día durante 10 días en prótesis de rodilla y 28-35 días en prótesis de cadera.

La dosis cambia a 75 mg al inicio y 150 mg de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal (IR) moderada (ClCr 30-50 ml/min) o en personas mayores de 75 años.

Dabigatrán no interacciona con tabaco, alimentos, alcohol y no influye ni el sexo ni el peso del paciente sin embargo debe reducirse la dosis a 150 mg una vez al día si se está tomando con inhibidores de la glicoproteína P como amiodarona y quinidina.

Las personas con trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos, trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas, biopsia reciente, trauma mayor, endocarditis bacteriana, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico tienen riesgos mayor riesgo hemorrágico.

B.2. Rivaroxabán

Compuesto activo, inhibidor potente y selectivo del factor Xa de administración oral. Se une al centro activo de este factor de manera reversible y competitiva inhibiéndolo tanto en su forma libre como unido al complejo protrombinasa, con la estructura química que se muestra en la Figura 10. Prolonga el tiempo de la protrombina y reduce el tiempo de la TTPA.

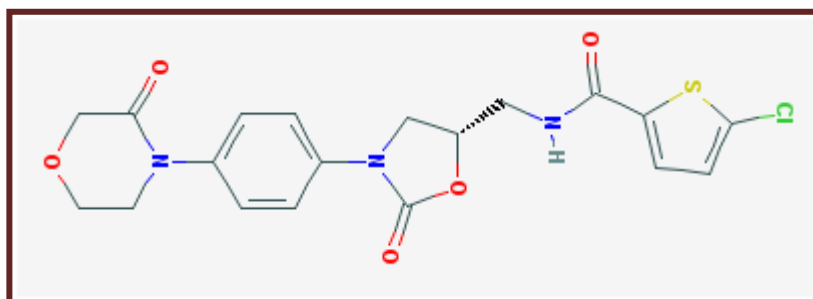


Figura 10. Estructura química de rivaroxabán. (PubChem Compound Database)

Rivaroxabán se elimina en un 33% en forma activa y un 33% en forma inactiva por el riñón y el resto, en forma inalterada, por vía digestiva. Tiene una biodisponibilidad absoluta de 80%-100% para la dosis de 10 mg, sus concentraciones máximas se alcanzan de 2 a 4 horas después de la toma del comprimido.

Esta autorizado en España para la prevención del ictus y de la ES en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo como IC congestiva, HTA, mayores de 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos. Tratamiento de la TVP y de la EP, y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.

La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día, la dosis inicial debe darse 6-10 horas después de la intervención quirúrgica siempre que la hemostasia esté restablecida. Si el paciente se ha sometido a una cirugía mayor de cadera se recomienda que el tratamiento sea de 5 semanas y si la cirugía es de rodilla se recomienda 2 semanas de tratamiento. En pacientes con IR grave (ClCr 15 a 30 ml/min) debe de tenerse precaución.

No se recomienda tomar con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o inhibidores de la proteasa del VIH ya que pueden aumentar las concentraciones de rivaroxabán dando lugar a una hemorragia.

Debe emplearse con precaución en pacientes con aumento del riesgo de hemorragia por trastornos de la coagulación congénito o adquirido, HTA grave y no controlada, enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda dar complicaciones hemorrágicas, retinopatías vasculares o bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

B.3. Apixabán

Inhibidor selectivo y reversible del centro activo del factor Xa, teniendo la misma acción inhibitoria que el rivaroxabán y capaz de modificar TP y TTPA. El fármaco se absorbe vía oral y su biodisponibilidad es superior al 50% y con la estructura química que se muestra en la Figura 11. El pico plasmático se consigue a las 3 horas y su semivida puede oscilar 8-15 horas. Aproximadamente el 25% se excreta vía renal, mientras el resto aparece en las heces.

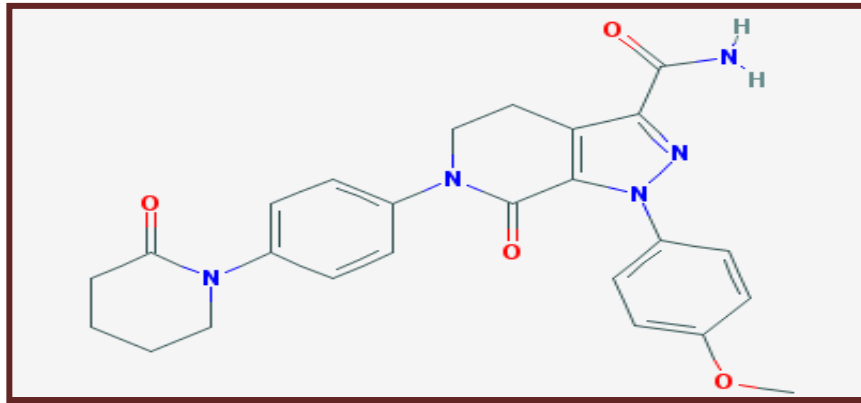


Figura 11. Estructura química de apixabán. (PubChem Compound Database)

La biodisponibilidad absoluta es elevada siendo del 50% para la dosis de 10 mg, las concentraciones máximas se alcanzan de 3 a 4 horas después de la toma del fármaco. Apixabán se elimina por múltiples vías, la excreción renal es del 27% del aclaramiento total.

Esta comercializado en España en la prevención de TEV en cirugía de reemplazo de cadera o rodilla dándose 2,5 mg/12 horas dándose 12-24 horas después de la cirugía durante 32-38 días si es de cadera y 10-14 días si es de rodilla, en prevención del ictus y de la ES en pacientes con FANV dándose 5 mg/12 horas, en el tratamiento de la TVP y de la EP dándose 10 mg/12 horas 7 días y 5 mg/12 horas durante 3 meses además de la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP dándose ,5 mg/12 horas después de completar el tratamiento de TVP o EP.

No interacciona con ningún alimento, puede tragarse entero e incluso tritularlo en agua, zumo de manzana o mezclarlo con puré de manzana ya que se ha demostrado que es estable hasta 4 horas.

No se recomienda en pacientes con IR grave (ClCr 15-30 ml/min) reduciéndose es 2,5 mg/12 horas en la prevención del ictus y la ES en pacientes con FANV.

B.4. Edoxabán

Inhibidor altamente selectivo, directo y reversible del factor Xa libre además de inhibir la actividad de la protrombinasa dando lugar a la reducción de la producción de la trombina, prolonga el tiempo de coagulación y reduce el riesgo de formación de trombos. Con la estructura química que se muestra en la Figura 12.

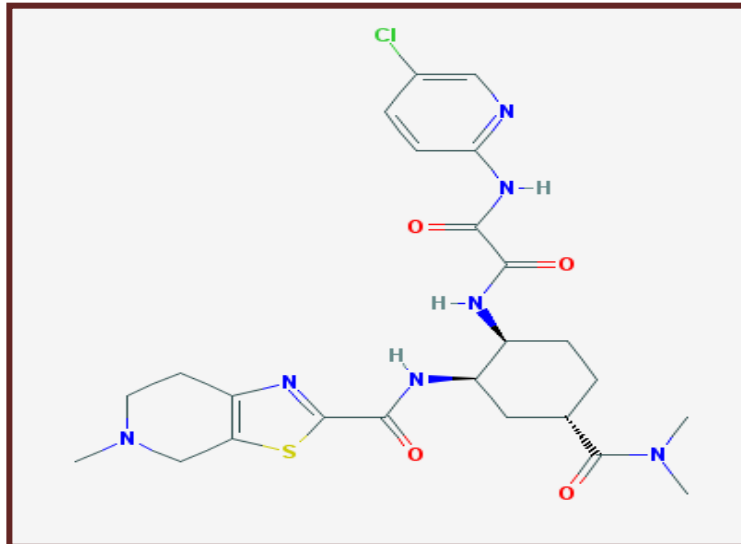


Figura 12. Estructura química de edoxabán. (PubChem Compound Database)

En 1 a 2 horas se alcanza las concentraciones plasmáticas máximas y su biodisponibilidad total es de 62% aproximadamente. Su eliminación se realiza por vía renal el 50% y el aclaramiento renal representa el 35% aproximadamente de la dosis administrada.

Este fármaco está indicado en la prevención de ictus y ES con fibrilación auricular no valvular y con uno o más factores de riesgo siendo ICC, HTA, personas mayores de 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previo. Además se puede dar como tratamiento y prevención de TVP y de EP.

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. Para la prevención de las recurrencias del TEV se debe de individualizar para verificar el beneficio-riesgo. En pacientes con FANV y TEV que además tengan insuficiencia renal moderada o grave (ClCr 15-50 ml/min), peso corporal menor de 60 kg y uso concomitante de ciclosporina, dronedarina, eritromicina o ketoconazol la dosis se reduce a 30 mg una vez al día.

Se producen las mismas interacciones que los otros dos fármacos que actúan en el mismo nivel de la cascada de coagulación.

No está recomendado en enfermedad renal terminal (ClCr menor de 15 ml/min) ni en diálisis además de insuficiencia hepática. Siempre se debe de vigilar el aclaramiento de creatinina.

II. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

Los anticoagulantes orales son fármacos que han adquirido gran relevancia ya que el número de pacientes anticoagulados en nuestro país es muy elevado. En los últimos años se han comercializado nuevos anticoagulantes orales que no requieren la monitorización del nivel de coagulación como en el caso de los antagonistas de la vitamina K.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliografía de ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad en la práctica clínica de los nuevos anticoagulantes orales; inhibidores directos de factores de coagulación; comparándolos con los anticoagulantes clásicos (heparinas y warfarina).

III. METODOLOGIA

Los documentos bibliográficos han sido revisados en varias bases de datos de las cuales cabe destacar las siguientes: PubMed, ScienceDirect, Medline Plus, Fisterra y Fama. La localización de los diferentes artículos se realizó a través del uso de una serie de palabras claves y filtros que se incorporaban en la búsqueda. Las palabras que más se utilizaron fueron “thromboembolism”, “novel oral anticoagulant” y las siglas “NOAC”. Para la base de datos de PubMed se escogieron los filtros: “Clinical Trial, Phase III”, “Comparative study”, “Multicenter Study”, “Randomized Controlled Trial” y “Systematic Reviews”.

La información sobre los 4 anticoagulantes orales que se describen fue obtenida a través de las páginas web Vademécum y ficha técnica de EMA y a través del Catálogo de la Agencia Española del medicamento.

La búsqueda de cada uno de los anticoagulantes se realizó de manera más específica indicando el nombre del anticoagulante y a veces una o varias de sus indicaciones terapéuticas.

Por ejemplo para la búsqueda de artículos de rivaroxabán se usaron descriptores como “rivaroxabán”, “deep- vein thrombosis” y “venous thromboembolism” ya fueran solos o unidos mediante conectores como “and”. Además de realizar la búsqueda con estos descriptores se aplicaron los filtros anteriormente comentados. La búsqueda incluyó publicaciones de los 10 últimos años.

IV. RESULTADOS Y DISCUSION

Describimos los resultados de nuestra revisión expresando los datos encontrados en los ensayos clínicos en función de eficacia y seguridad de los fármacos comparados. Para la eficacia se destaca tromboembolismo venoso (TEV), embolismo pulmonar (EP), trombosis venosa profunda (TVP) entre otras y para la seguridad se destacan los eventos de hemorragia distinguiéndose entre mayor, menor, clínicamente relevante entre otros tipos que a continuación veremos.

Hemos escogido una media de 4 a 5 ensayos clínicos de cada fármaco para revisar la seguridad y la eficacia de los diferentes ensayos.

IV.1. Ensayos clínicos de Dabigatrán

En este apartado se verán 4 ensayos clínicos con diferentes parámetros de eficacia y seguridad y al final se puede ver el resumen de estos en la Tabla 3.

En el ensayo **RE-COVER** se compara la eficacia y la seguridad de dabigatrán frente a warfarina en pacientes con tromboembolismo venoso agudo. Se administró a un grupo de pacientes 150 mg dos veces al día de dabigatrán y a otro grupo se administró warfarina ajustándolo para que el INR fuese de 2-3. TEV recurrente se dio en el 2,4% del grupo de dabigatrán y en el 2,1% del grupo de warfarina. Además para ver la eficacia se estudió EP fatal, no fatal y muerte por TVP dándose 0,1%, 1,0% y 1,3% en el caso de dabigatrán respectivamente y 0,2%, 0,6% y 1,4% en el caso de warfarina respectivamente.

Para evaluar la seguridad se investigó los sangrados mayores y la suma de mayores con sangrados menores obteniéndose los siguientes resultados; 1,6% y 5,6% en el grupo de dabigatrán y 1,9% y 8,8% en el grupo de warfarina. En este estudio dabigatrán no fue inferior con respecto a la eficacia. En cuanto a la seguridad, los resultados fueron similares y superiores. (Schulam S et al., 2009)

El ensayo llamado **RE-COVER II** se llevo a cabo para confirmar los resultados del estudio anterior. En este ensayo los pacientes fueron tratados con una anticoagulación parenteral de 5 a 11 días y cambia o bien a 150 mg/12 horas de dabigatrán o bien a warfarina que sería ajustada para que el INR sea de 2-3. Se dieron 2,3% de casos de TEV recurrente en el grupo de dabigatrán y 2,2% de casos del grupo de warfarina. Con respecto a EP se dio en 0,5% en el grupo de dabigatrán y 1,0% en el grupo de warfarina.

A la hora de la evaluación de la seguridad se obtuvo 1,2% de casos de sangrado mayor en el grupo de dabigatrán y 1,7% de casos de sangrado mayor del grupo de warfarina. Esto confirma la no inferioridad y similitud de dabigatrán con respecto a la warfarina y no inferioridad para la hemorragia. (Schulman S., 2014)

Para el ensayo llamado **RE-MODEL** se escogió a un grupo de pacientes con artroplastia total de rodilla para comprobar la profilaxis contra la TEV. Se dividió en tres grupos a los pacientes; se le administró a uno de ellos 150 mg, a otro 220 mg una vez al día de dabigatrán y al último grupo se le administró 40 mg de enoxaparina una vez al día durante 6 a 10 días.

Se tomaron como datos de eficacia primaria el TEV y la muerte obteniéndose 36,4% en el caso de 220 mg de dabigatrán, 40,5% en el caso de 150 mg de dabigatrán y 37,7% del grupo de enoxaparina. Como resultado secundario de eficacia, se escogió TEV mayor y mortalidad dándose 2,6% y 3,8% de casos en los grupos de 220 mg y 150 mg de dabigatrán en comparación con 3,5% del grupo de enoxaparina.

Los principales episodios de hemorragia se dieron en el grupo de pacientes con 220 mg de dabigatrán siendo 1,5% el resultado y 1,3% tanto en el caso de 150 mg de dabigatrán y enoxaparina. Por tanto se ve la no inferioridad de dabigatrán frente a la enoxaparina. En este caso no fue inferior a enoxaparina y no hubo diferencias entre las distintas dosis de dabigatrán con respecto a la variable de seguridad y eficacia. (Eriksson BI et al., 2007)

El ensayo llamado **RE-MOBILIZE** estudió a un grupo de pacientes con artroplastia de rodilla unilateral que recibieron 220 mg una vez al día de dabigatrán, 150 mg una vez al día de dabigatrán o 30 mg/12 horas de enoxaparina 12 horas después de la cirugía dándose durante 12 a 15 días. Los criterios de eficacia fueron eventos de TEV y mortalidad. Se dio 31,1% de casos en los pacientes con 220 mg de dabigatrán, el 33,7% de 150 mg de dabigatrán y el 25,3% de enoxaparina.

Con respecto a la seguridad se estudió las incidencias de hemorragias mayores y de eventos hemorrágicos clínicamente no relevantes y se dieron 0,6% de casos en pacientes con 220mg de dabigatrán, 0,6% de casos en pacientes con 150 mg de dabigatrán y 1,4% en pacientes con enoxaparina. En este estudio no se pudo demostrar la superioridad con respecto a enoxaparina pero si se vio una superioridad de ambas dosis de dabigatrán frente a enoxaparina. (Ginsberg JS et al., 2009)

ESTUDIO	EFICACIA	SEGURIDAD
RE-COVER (warfarina)	Similar	Similar y superior
RE-COVER II (warfarina)	Similar	Similar y superior
RE-MODEL (enoxaparina)	No superior y similar	Similar y no superior
RE-MOBILIZE (enoxaparina)	No superior	Superior

Tabla 3. Resumen de los resultados sobre la eficacia y seguridad de los estudios que comparan dabigatrán con tratamientos típicos para problemas de hemostasia.

IV.2. Ensayos clínicos de Rivaroxabán

En este apartado se verán 5 ensayos clínicos en los cuales se escogen diversos criterios para evaluar la eficacia y la seguridad de este nuevo anticoagulante oral. Al final se muestra la Tabla 4 a modo de resumen.

El ensayo llamado **EINSTEIN** quiere comprobar si rivaroxabán sería un buen fármaco para el tratamiento de la TVP aguda a través de la administración de 15 mg dos veces al día durante tres semanas seguido de 20 mg cada día de rivaroxabán para un grupo y 1 mg/kg de peso dos veces al día de enoxaparina subcutánea seguida de un antagonista de la vitamina K (acenocumarol o warfarina) para el otro grupo. El resultado de eficacia primaria; TVP aguda; se produjo en 2,1% de los pacientes del grupo de rivaroxabán y en 3,0% de los pacientes del tratamiento estándar.

El resultado principal de seguridad (primera hemorragia clínicamente relevante no mayor o mayor) fue 8,1% tanto en el grupo de rivaroxabán como en el grupo con el tratamiento estándar. También se tuvo en cuenta los casos de hemorragia mayor dándose en el 0,8% de casos con rivaroxabán y 1,2% de casos con el tratamiento estándar.

Después se realizó un estudio de extensión 6- 12 meses después del periodo de tratamiento en el cual se comparaba rivaroxabán con placebo. Se produjo 1,3% casos de TEV en el grupo de rivaroxabán y 7,1% casos de TEV en el grupo placebo. Con respecto a la seguridad se dio 0,7% en el grupo de rivaroxabán y ninguno en placebo. Lo que muestra este estudio es que rivaroxabán es igual de efectiva que la terapia estándar para la TVP aguda y tiene una seguridad similar. Además es muy eficaz para prevenir recurrencias comparándolo con placebo pero no es superior en seguridad. (Bauersachs R et al., 2010)

El ensayo **EINSTEIN-PE** siguió el mismo criterio de dosis de administración que el ensayo clínico anterior, lo único es que se quiere ver si es adecuado el tratamiento de rivaroxabán para el EP sintomático. Para la eficacia se tomó TEV y se obtuvo 2,1% en el grupo de rivaroxabán y 1,8% de casos en el tratamiento estándar.

Para evaluar la seguridad se estudió el primer episodio hemorrágico mayor o clínicamente relevante no mayor y episodios de hemorragia mayor siendo 10,5% y 1,1% los casos que se dieron en el grupo de rivaroxabán y 11,4% y 2,2% de casos en el tratamiento estándar. Puede verse que es eficaz frente a la EP. (Büller HR et al., 2012)

El ensayo clínico llamado **RECORD 1** compara a un grupo de pacientes que se le administra 10 mg de rivaroxabán oral diaria después de una artroplastia total de cadera frente a 40 mg de enoxaparina subcutánea la noche antes de la cirugía. Se estudió dos criterios de eficacia; el primero fue el desarrollo de TVP, EP no mortal o muerte que se dio en el 1,1% de los pacientes del grupo de rivaroxabán y en el 3,7% de los pacientes del tratamiento estándar y el segundo criterio fue la combinación de TEV, EP no mortal o muerte donde se dio en el 0,2% de casos en el grupo con rivaroxabán y en el 2,0% de casos con enoxaparina.

El criterio de seguridad se estudió a través del número de casos de hemorragia mayor dándose en el 0,3% de pacientes con rivaroxabán y en el 0,1% de pacientes con enoxaparina. También se tuvo en cuenta la hemorragia no mayor dándose 5,6% de casos en el grupo de rivaroxabán y en el grupo de enoxaparina. Se demostró la superioridad de rivaroxabán frente a enoxaparina en eficacia, en cambio, la seguridad se vio un poco inferior con respecto a la enoxaparina en el caso de hemorragia no mayor pero es muy poca la diferencia y por tanto este tratamiento sería correcto para la trombopprofilaxis después de la cirugía de artroplastia total de cadera. (Eriksson BI et al., 2008)

En el ensayo llamado **RECORD 3** se administró a un grupo de pacientes la misma dosis que en el estudio de RECORD 1 escogiendo también los mismos criterios de eficacia y seguridad, la diferencia entre ambos estudios es que estos pacientes sufrían artroplastia de rodilla. El resultado del primer y segundo criterio de eficacia fue 9,6%, 1,0% para el grupo de rivaroxabán y el 18,9%, 2,6% para el grupo de pacientes con enoxaparina.

Las hemorragias fueron parecidas al estudio anterior, se dieron 0,6% de casos, 4,3% de casos en el grupo de rivaroxabán y 0,5% de casos y 4,4% de casos en el grupo de enoxaparina. Se demostró que para la tromboprofilaxis después de artroplastia total de rodilla, el tratamiento de rivaroxabán es más eficaz y con una seguridad similar. (Lassen MR et al., 2014)

En este último ensayo clínico de rivaroxabán; que lo llamaremos **ESTUDIO 5**; se escoge a un grupo de 103 pacientes que inicia el tratamiento de rivaroxabán con 15 mg 2 veces al día durante 21 días seguido de 20 mg de este mismo fármaco una vez al día. Existen otros pacientes que tienen la opción de cambiar su tratamiento a largo plazo por 20 mg de rivaroxabán cada día. La eficacia se evaluó a través de TEV y la seguridad a través de la hemorragia clínicamente relevante. En el periodo del estudio no se dieron muertes y se produjo una reaparición de TVP que se confirmó con una ecografía de compresión.

Con respecto a la seguridad se dio 1 episodio de sangrado, 4 episodios de hemorragia clínicamente relevante y 3 episodios hemorrágicos menores. El beneficio clínico neto fue del 2% y a través de la Figura 13 se muestra una comparativa de la hemorragia clínicamente relevante de pacientes con rivaroxabán frente a pacientes con tratamiento con otros fármacos. En este estudio se demuestra que rivaroxabán es adecuado para el tratamiento de TEV y que además es seguro. (Jara et al., 2014)

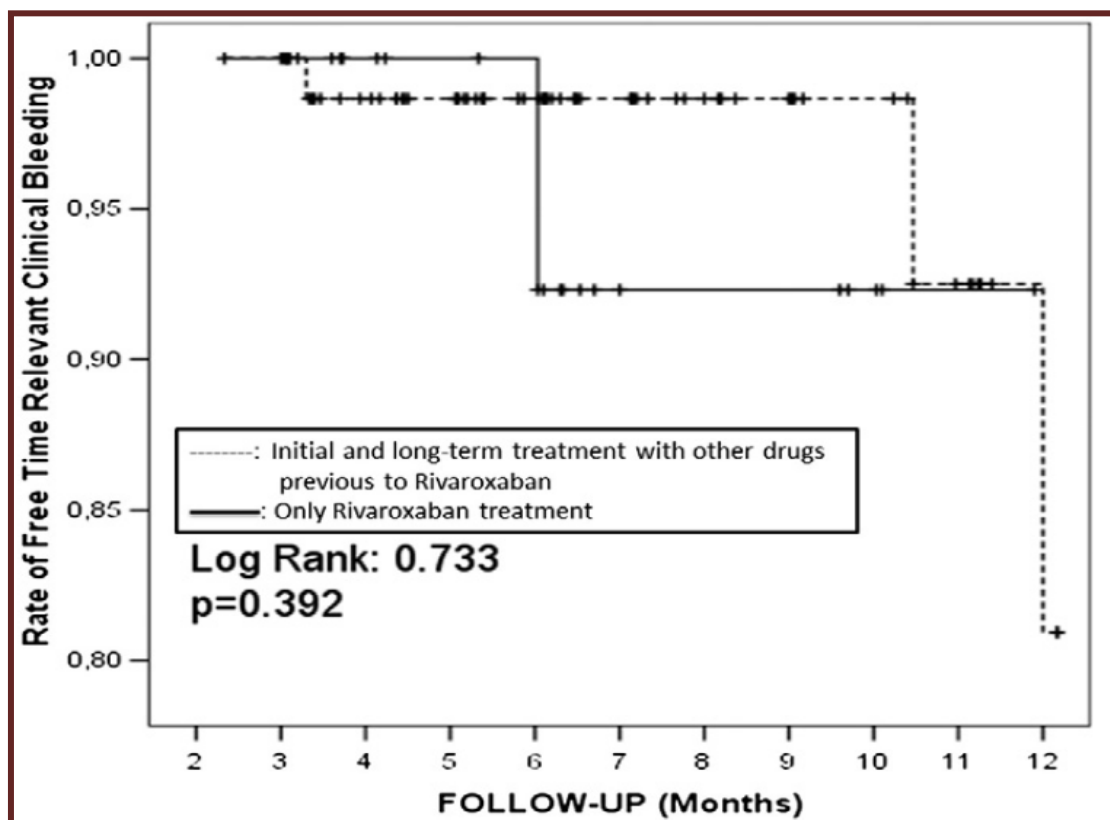


Figura 13. Comparativa de la hemorragia clínicamente relevante de pacientes con rivaroxabán frente a pacientes con tratamiento con otros fármacos. (Jara et al., 2014)

ESTUDIO	EFICACIA	SEGURIDAD
EINSTEIN + extensión (enoxaparina + antagonista vit.K)	Similar y superior	Similar y no superior
EINSTEIN-PE (enoxaparina + antagonista vit.K)	Superior	Superior
RECOR 1 (enoxaparina)	Superior	Similar y no superior
RECORD 3 (enoxaparina)	Superior	Similar
QUINTO ESTUDIO	Buena	Buena

Tabla 4. Resultados sobre la eficacia y seguridad de los estudios que comparan rivaroxabán con tratamientos típicos para problemas de hemostasia.

IV.3. Ensayos clínicos de Apixabán

En este apartado sobre los ensayos clínicos de Apixabán se verán 6 ensayos clínicos y al final del apartado se muestra la Tabla 6 donde se muestra los resultados de eficacia y seguridad de forma resumida.

En un primer ensayo clínico llamado **ADVANCE-1**, los pacientes han sido sometidos a reemplazo de rodilla y son tratados con 2,5 mg de apixabán dos veces al día o 30 mg de enoxaparina cada 12 horas. Se escogieron TVP sintomática, EP no fatal y la mortalidad como parámetros de eficacia primario y se dio 9,0% de casos en el grupo de apixabán y 8,8% de casos en el grupo de enoxaparina. Otra combinación que se tuvo en cuenta en este ensayo clínico fue TVP proximal, EP no fatal y muerte que esté relacionada con TEV dándose en el 2,1% de los pacientes con apixabán frente a 1,6% de enoxaparina.

Con respecto a la seguridad se evaluó la hemorragia grave y clínicamente relevante dándose 2,9% de casos de apixabán y 4,3% de casos de enoxaparina. Se vio que para la eficacia primaria no se cumplió la superioridad de apixabán pero siendo superior en la eficacia secundaria, en el tema de seguridad se demostró mayor en el tratamiento de apixabán. (Lassen MR et al., 2009)

Otro ensayo clínico elegido es el llamado **ADVANCE-2** que siguió la misma pauta del tratamiento aunque la enoxaparina se dosificó a 40 mg al día y apixabán se administró 12 horas después de la herida. Los parámetros para evaluar la eficacia primaria fueron la combinación de TVP, EP no fatal y mortalidad. Se dio en un 15,1% de los pacientes con apixabán y 24,4% de los pacientes con enoxaparina.

La hemorragia grave se dio en el 0,6% de los casos de apixabán y 0,9% de enoxaparina. Se vio una mayor eficacia con el uso de apixabán en comparación con enoxaparina. (Lassen MR et al., 2010)

En el estudio llamado **ADVANCE-3**, se dio a los pacientes sometidos a artroplastia total de cadera 2,5 mg al día de apixabán o 40 mg de enoxaparina cada 24 horas. Tanto los parámetros de eficacia y de seguridad fueron iguales que en el estudio de ADVANCE-2. Con respecto a los criterios de eficacia se obtuvo 1,4% de casos en el grupo de apixabán y 3,9% casos en el grupo de enoxaparina.

La hemorragia grave y clínicamente relevante ocurrió en el 4,8% de los pacientes que tomaban apixabán y el 5% de los pacientes que tomaban enoxaparina. En este caso la eficacia si es superior y la seguridad es similar y por tanto puede ser adecuado para artroplastia total de cadera. (Agnelli G et al., 2013)

Para evaluar el tratamiento de apixabán para TVP aguda y EP se realizó un estudio llamado **AMPLIFIQUE**. Se administró a un grupo 10 mg de apixabán dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día durante 6 meses, al otro grupo se le administró 1 mg/kg peso corporal cada 12 horas de enoxaparina y warfarina. El resultado de la eficacia primaria está compuesto de TEV sintomático o muerte por TEV y se dio en el 2,3% de pacientes que se le administraba apixabán y 2,7% de la terapia normal.

La incidencia de hemorragia mayor y hemorragia no mayor clínicamente relevante fueron los criterios para analizar la seguridad, se dio 4,3% de casos en el grupo de apixabán y 9,7% de casos en el grupo de enoxaparina después de warfarina. Se ve que apixabán es tan eficaz como el tratamiento convencional (enoxaparina seguido de warfarina) y con superior en seguridad. (Agnelli G et al., 2013)

El estudio llamado **AMPLIFIQUE-EXT** se investigo al fármaco apixabán como tratamiento prolongado para la TEV. Recibieron 5 mg dos veces al día de apixabán o 2,5 mg dos veces al día de apixabán o placebo en una proporción de 1:1:1. La incidencia combinada de TEV recurrente sintomática y la mortalidad fueron los criterios de eficacia elegidos dándose en el 3,8% de los casos de 2,5 mg de apixabán, en el 4,2% de los pacientes con 5 mg y en el 11,6% de los pacientes con placebo. Pueden verse los resultados de este estudio y del anterior en la Tabla 5.

El estudio de la seguridad se componía de casos de hemorragia mayor dándose en el 0,2% de los pacientes con 2,5 mg de apixabán, 0,1% de los pacientes con 5 mg de apixabán y en el 0,5% de los pacientes que tomaban placebo. Hubo una segunda variable de seguridad formada por la hemorragia mayor y hemorragia clínicamente relevante dándose en el 3,2% de los pacientes que se les administraba 2,5 mg apixabán, 4,3% de los pacientes con 5 mg de apixabán y 2,7% de los pacientes con el tratamiento de placebo. Al finalizar el estudio se realizó un seguimiento de 30 días y se informó 3 casos de TEV recurrente de pacientes que tomaron apixabán y 2 casos del grupo placebo. Este estudio demostró que ambas dosis de apixabán era superior al placebo y con una seguridad similar y con tasas bajas. (Agnelli et al., 2013)

Study (duration)	Treatment (no. of pts)	Recurrent VTE or VTE-related death ^a			Recurrent VTE or any cause death ^b	
		Event rate (%)	RR (95 % CI) ^c	Risk difference ^d [% (95 % CI)]	Event rate (%)	RR (95 % CI) ^e
<i>Acute VTE</i>						
AMPLIFY [32] (6 months)	API ^e (2609)	2.3	0.84 (0.60–1.18) ^f	–0.4 (–1.3 to 0.4) ^f	3.2	0.82 (0.61–1.08)
	ENO/WAR ^g (2635)	2.7			3.9	
<i>Prevention of recurrent VTE</i>						
AMPLIFY-EXT [33] (12 months)	API 2.5 mg bid (840)	1.7*	0.19 (0.11–0.33)		3.8*	0.33 (0.22–0.48)
	API 5 mg bid (813)	1.7*	0.20 (0.11–0.34)		4.2*	0.36 (0.25–0.53)
	PL (829)	8.8			11.6	

API apixaban, bid twice daily, ENO enoxaparin sodium, INR international normalized ratio, PL placebo, pts patients, RR relative risk, VTE venous thromboembolism, WAR warfarin

* $p < 0.001$ vs. PL

^a Primary endpoint in AMPLIFY

^b Primary endpoint in AMPLIFY-EXT

^c Compared with ENO/WAR in AMPLIFY and PL in AMPLIFY-EXT

^d API minus ENO/WAR

^e Pts received oral API 10 mg bid for 7 days, followed by 5 mg bid

^f $p < 0.001$ for noninferiority of API vs. ENO/WAR; noninferiority was established as the upper limits of 95 % CIs were <1.80 for RR and <3.5 % for risk difference

^g Pts received subcutaneous ENO 1 mg/kg every 12 h for ≥ 5 days overlapped with and followed by oral WAR (dose-adjusted to achieve an INR of 2.0–3.0)

Tabla 5. Datos obtenidos de la evaluación de la eficacia de apixabán en el tratamiento de TEV en los estudios AMPLIFY y AMPLIFY-EXT. (Greig y Garnock-Jones, 2016)

Además de los estudios anteriores se realizó el llamado **AMPLIFY-J** cuyo objetivo era estudiar la eficacia de 10 mg/12 hora de apixabán durante 7 días seguido de 5 mg/12 horas de apixabán frente a una infusión de HNF para más de 5 días manteniendo TTPA 1,5 a 2,5 y seguido de warfarina oral (manteniendo el IR de 1,5 a 2,5) en pacientes japoneses. Para verificar la eficacia se escogieron los parámetros de TEV recurrente o muerte relacionada con TEV durante 24 semanas además de el deterioro de carga trombótica a las 2, 12 y 14 semanas de tratamiento asignado. No se dieron casos ni de TEV recurrente ni de muerte en pacientes con apixabán en las primeras 24 semanas pero si se dio un caso de TEV recurrente durante la toma de warfarina/HNF. Con respecto a la carga trombótica se detectó un empeoramiento en un caso con tratamiento de apixabán en la semana 2 pero ninguno en las siguientes semanas, en cambio con el tratamiento de warfarina/HNF se dieron 2 casos en la semana 2, ninguno en la semana 12 y 1 caso en la semana 24.

También se evaluó la mejoría de los trombos en todos los pacientes siendo: 45,5% en los casos de apixabán frente a un 31,8% en los casos de warfarina/HNF en la semana 2, 66,7% de apixabán y 77,3% de warfarina/HNF en la semana 12 y en la semana 24 son similares a la semana 12.

Para evaluar la seguridad se realizó un estudio donde se redujo significativamente en un 73% el riesgo relativo de hemorragia mayor clínicamente no relevante (CRNM) de apixabán frente a warfarina/HNF en un periodo de más de 24 semanas. Casos de hemorragia mayor se dieron en pacientes con warfarina/HNF y ninguno en apixabán y el sangrado CRNM se dio en 7,5% de apixabán frente a 23,1% de warfarina/HNF. También se estudió la hemorragia menor dándose 15,0% y 25,6% con apixabán y warfarina/HNF respectivamente. Por tanto este estudio muestra mucha más seguridad con apixabán que con warfarina/HNF y es una opción efectiva para TEV. (Greig SL et al., 2016)

ESTUDIO	EFICACIA	SEGURIDAD
ADVANCE-1 (enoxaparina)	No superior y superior	Superior
ADVANCE-2 (enoxaparina)	Superior	Superior
ADVANCE-3 (enoxaparina)	Superior	Superior
AMPLIFIQUE (HNF + warfarina)	Superior	Superior
AMPLIFIQUE-EXT (placebo)	Superior	Superior
AMPLIFIQUE-J (HNF + warfarina)	Superior	Superior

Tabla 6. Resultados sobre la eficacia y seguridad de los estudios que comparan apixabán con tratamientos típicos para problemas de hemostasia.

IV.4. Ensayos clínicos de Edoxabán

En este caso se verán 4 ensayos clínicos y al final del apartado también aparecerá una tabla (Tabla 7) donde aparecerá de forma resumida la eficacia y seguridad de edoxabán

Para este último anticoagulante oral se realizó primero un estudio llamado **HOKUSAVI** donde se compara a un grupo de pacientes con heparina seguida de edoxabán frente a otro grupo de pacientes con heparina seguida de warfarina. Se ajustó la dosis de 60 mg/24 horas a 30 mg/24 horas en personas con aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min o con un peso inferior a 60 kg. Como criterio de eficacia se tomaron casos de TEV (TVP o EP no fatal y fatal) y se obtuvo 3,2% de casos en el grupo de edoxabán y 3,5% de casos en el grupo de warfarina.

Con respecto a la seguridad se tomó en cuenta el sangrado clínicamente relevante dándose 8,5% de casos en el grupo de edoxabán y 10,3% de casos en el grupo de warfarina; la hemorragia mayor ocurrió en el 1,4% pacientes con edoxabán y en el 1,6% de pacientes con warfarina. En este caso no fue inferior la terapia de heparina seguida de edoxabán con respecto a la heparina con warfarina pero sí fue superior con respecto a la hemorragia. (Madan S et al., 2016)

El estudio de **FUJI** escogió a un grupo de 445 personas y se le administró placebo o diferentes dosis de edoxabán que son 5, 15, 30 o 60 mg y los resultados obtenidos de casos de TEV fueron 48,3%, 29,5%, 26,1%, 12,5% y 9,1%. En este estudio los casos de hemorragia no grave importante o clínicamente relevante fue de 1,9%, 3,8%, 3,9% y 4,7% en los grupos edoxabán 5, 15, 30 y 60 mg frente al 3,9% en el grupo placebo.

Se produjo una hemorragia mayor solo en el grupo de 60 mg de edoxabán y la incidencia de todas las hemorragias (mayor, clínicamente relevante, no mayor y menor) fue de 5,8%, 10,4%, 10,7% y 17,0% en 5, 15, 30 y 60 mg de edoxabán frente a 6,9% en el grupo placebo. Edoxabán para la profilaxis de TEV demostró una respuesta buena además de para la prevención y con una seguridad inferior y superior dependiendo de la dosis administrada comparándolo con placebo. (Fuji T et al., 2010)

Otro estudio que realizó Fuji llamado **STARS JV**, se compara 30 mg/ 24 horas de edoxabán frente a 2000 UI enoxaparina dos veces al día obteniéndose casos de TVP sintomática, TVP sintomática, TVP proximal, EP sintomática o muerte relacionada con TEV 0,4% en el grupo de edoxabán y 0,8% en el grupo de enoxaparina.

En el tema de la seguridad se evaluó la incidencia de hemorragia mayor que fue del 0,7% en el grupo de edoxabán y del 2,0% en el grupo de enoxaparina; el sangrado clínicamente no mayor se dio en el 2,0% y en el 1,7% de los pacientes de los grupos de edoxabán y enoxaparina, respectivamente; la incidencia de eventos hemorrágicos (mayor, CRNM, y sangrado menor) fue 20,5% en el grupo de edoxabán frente a 15,9% de enoxaparina. (Fuji T et al., 2015)

En otro estudio para ver la eficacia de edoxabán que llamaremos **ESTUDIO 4**, se tomaron en cuenta la combinación de eventos tromboembólicos que son EP sintomática, TVP sintomática y asintomática y los resultados fueron de 3,8%, 2,8% y 4,1% en la administración de edoxabán 15 mg, 30 mg de edoxabán y 2000 UI enoxaparina sódica respectivamente.

Para comprobar la seguridad se estudió la incidencia de hemorragia mayor dándose en el 2,2% de los casos del grupo de 15 mg de edoxabán, 1,2% de los casos del grupo de 30 mg de edoxabán y 2,3% de los casos del grupo de enoxaparina. Sí se vio un caso de hemorragia clínicamente relevante en el grupo de 30 mg de edoxabán. Los eventos hemorrágicos están formados por sangrado mayor, menor y hemorragia CRNM y se obtuvieron los siguientes resultados: 18,0% de casos en el grupo de 15 mg de edoxabán, 21,2% de casos en el grupo de 30 mg de edoxabán y 21,8% de casos en el grupo de enoxaparina. Este ensayo demuestra que la administración oral de edoxabán tiene perfil de eficacia y seguridad similar a la enoxaparina. (Fuji T et al., 2014).

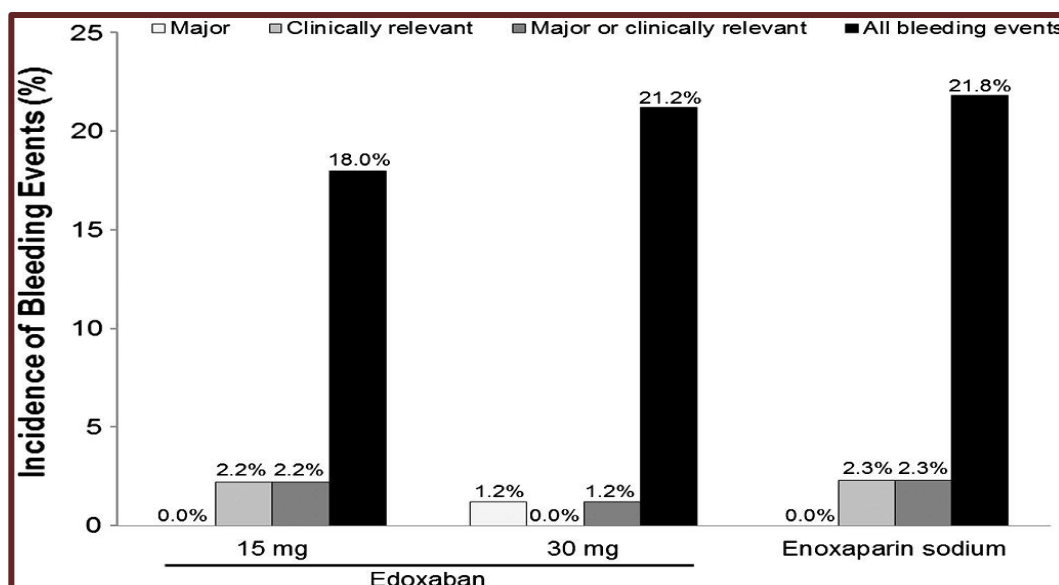


Figura 13. Incidencias de eventos de sangrado de 15 mg de edoxabán, 30 mg de edoxabán y enoxaparina. (Fuji T et al., 2014)

ESTUDIO	EFICACIA	SEGURIDAD
HOKUSAVI (heparina + warfarina)	Superior	Superior
FUJI (placebo)	Superior	Superior y similar
STARS JV (enoxaparina)	Superior	Superior y no superior
ESTUDIO 4 (enoxaparina)	Superior	Superior

Tabla 7. Resultados sobre la eficacia y seguridad de los estudios que comparan edoxabán con tratamientos típicos para problemas de hemostasia.

V. CONCLUSIONES

De la revisión realizada podemos destacar:

1. Dabigatrán; el primero del grupo de los NOACs; es el que presenta menor grado de eficacia y peor perfil de seguridad aunque esto dependió directamente de la dosis utilizada en cada ensayo clínico.
2. Rivaroxabán mostró una eficacia superior cuando se comparó con la enoxaparina, la warfarina o el acenocumarol, siendo sin embargo la seguridad similar en todos los tratamientos revisados con este fármaco.
3. Los NOACs más nuevos; edoxabán y apixabán; son los que muestran mayor grado de eficacia y de seguridad en comparación a los tratamientos clásicos (enoxaparina y warfarina).
4. Podemos concluir que los NOACs estudiados; dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán; han demostrado tener una eficacia similar e incluso superior a otros tratamientos. En cuanto a la seguridad, se puede afirmar que son fármacos que producirán menos casos de hemorragia mayor en comparación a los anticoagulantes clásicos. Por todo ello los NOACs son una alternativa de gran valor en la práctica clínica.

VI. BIBLIOGRAFIA

- Agencia europea del medicamento. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf ficha tecnica de rivaroxaban
- Agencia europea del medicamento. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf ficha tecnica de dabigatran
- Agencia europea del medicamento. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf ficha tecnica de apixaban
- Agencia europea del medicamento. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf
- Agnelli G, Buller H, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 368: 699-708.
- Agnelli G, Buller H, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26): 2499-510.
- Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366 (14): 1287-97.
- Catálogo de medicamentos 2016. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Edita Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos, 2016. ISBN 978-84-87276-96-5. Depósito legal:M-5925-2014
- Comité de Formación Continuada y Asociación Española de Biopatología Médica. Visión moderna de la hemostasia: Nuevo modelo de coagulación. Madrid, 2011: [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: <http://aebm.org/formacion%20distancia/distancia%202011-2012/Taller/MONOGRAFIAS%202011/2.-%20HEMOSTASIA.pdf>
- De la Cruz JP, González-Correa JA. Farmacología de la trombosis y la hemostasia. En: Lorenzo P. Velázquez, Farmacología básica y clínica. 18ª Edición. Madrid; 2008. p.763-790.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358(26):2765-75.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosenthal N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kälebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of

venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5(11): 2178-85.

- Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Tachibana S. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. *Thromb J*. 2015; 13: 27.
- Fujil T, Fujita S., Tachibana S, KAWAI Y. A dose-ranging study evaluating the oral factor Xa inhibitor edoxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee arthroplasty. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(11): 2458–2468.
- Fuji T, Wang CJ, Fujita S, Kawai Y, Kimura T, Tachibana S. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty in Japan and Taiwan. *J Arthroplasty*. 2014; 29(12): 2439-2446.
- Greig SL, Garnock-Jones KP. Apixaban: A review in Venous Thromboembolism. *Drugs*. 2016; 76(15): 1493-1504.
- Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, Lieberman JR, Muntz JE, Raskob GE, Clements ML, Hantel S, Schnee JM, Caprini JA. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009; 24(1): 1-9.
- Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369(15): 1406-1415.
- Jara Palomares L, Sanchez Oro Gomez R, Elias-Hernandez T, Morillo Guerrero R, Ferrer Galvan M, Asensio-Cruz MI, Barrot Cortes E, Otero-Candelera R. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism. A “real-life” perspective in 103 patients. *Thromb Res*. 2014; 134(3):617-21.
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358(26): 2776-86.
- Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363(26): 2487-98.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 2009; 361(6): 594-604.
- Madan S, Shah S, Dale P, Partovi S, Parikh SA. Use of novel oral anticoagulant agents in venous thromboembolism. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016; 6(6): 570-581.
- Martinez-Murillo C, Quintana-González S. Factores de riesgo para trombosis. *Hematol*. 2005; 6(1): 1-59.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database [en línea]. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/edoxaban#section=Top>
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database [en línea]. [Consultado en Abril 2017]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Apixaban>

- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database [en línea]. [Consultado en Abril 2017]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rivaroxaban#section=2D-Structure>
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database [en línea]. [Consultado en Abril 2017]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dabigatran>
- Real Academia Nacional de Farmacia Colegio Oficial del Colegio de farmacéuticos de Madrid. Educación sanitaria e interrogantes en patologías para la Oficina de Farmacia.1ª Edición. Madrid, 2011. [Consultado en Mayo 2017]. Disponible en: http://www.institutotomaspascualsanz.com/descargas/formacion/publi/Curso_RANF_3.pdf?pdf=Curso_RANF_3
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129(7): 764-772.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361(24): 2342-52.
- Trejo C. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. *Cuad. Cir.* 2004; 18(1): 83-90.